



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Klassierung : 12 p, 10/01  
 Int. Cl. : C 07 d  
 Gesuchsnummer : 5124/60  
 Anmeldungsdatum : 4. Mai 1960, 18 Uhr  
 Prioritäten : USA, 15. Mai, 29. Mai, 26. Oktober 1959 und 4. März 1960 (813349, 816669, 848559, 12681)  
 Patent erteilt : 15. Juni 1965  
 Patentschrift veröffentlicht : 30. Oktober 1965

R

## HAUPTPATENT

CIBA Aktiengesellschaft, Basel

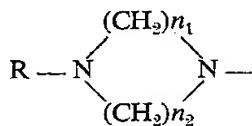
## Verfahren zur Herstellung neuer Diazaverbindungen

Robert Paul Mull, Florham Park (N.J., USA), ist als Erfinder genannt worden

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen, gegebenenfalls im Azaalkyleniminoring weitersubstituierten (N-R-Aza-alkylenimino-alkyl-guanidinen, in denen der Aza-alkyleniminorest 3-8 Kohlenstoffatome als Ringglieder enthält, R für unsubstituierte oder substituierte, gesättigte oder ungesättigte aliphatische, alicyclische, alicyclisch-aliphatische, aromatische oder araliphatische Kohlenwasserstoffreste, heterocyclische oder heterocyclisch-aliphatische Reste oder Acylreste steht und der Niederalkylrest die Guanidino- von der Iminogruppe durch 2-7 Kohlenstoffatome trennt.

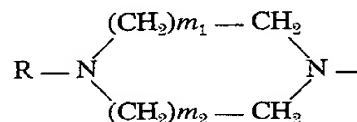
In den neuen Verbindungen ist die Guanidino-Gruppe vornehmlich unsubstituiert, sie kann jedoch auch an der Iminogruppe beliebig substituiert sein, und an der Aminogruppe durch aliphatische Kohlenwasserstoffreste, vorzugsweise Niederalkylgruppen, wie Methyl, Äthyl, *n*- oder *i*-Propyl.

Die N-R-Aza-alkyleniminogruppe bildet einen 5-10gliedrigen, vornehmlich aber mit 4-6 Ringkohlenstoffatomen einen 6-8gliedrigen Ring, in denen die Kohlenstoffglieder vorzugsweise unsubstituiert sind; sie können aber auch beispielsweise durch Kohlenwasserstoffreste, speziell Niederalkyl-, wie Methyl- oder Äthylgruppen, substituiert sein. Der N-R-Aza-alkyleniminogruppe kommt vornehmlich die Formel



zu, in der  $n_1$  und  $n_2$  eine der Zahlen 2, 3 oder 4 bedeuten, wobei als Summe, d. h.  $n_1 + n_2$ , die Zahlen 4, 5 oder 6 gebildet werden und R die oben an-

gegebene Bedeutung hat. Eine bevorzugte Gruppe solcher Radikale hat die Formel



worin  $m_1$  und  $m_2$  für die Zahlen 1 oder 2, vorzugsweise beide für 1 stehen und R wieder die angegebene Bedeutung zukommt.

Für die Aza-alkyleniminogruppe können besonders angeführt werden : 4-R-Piperazino, 4-R-4-Aza-hexylenimino, 4-R-4-Aza-heptylenimino, 5-R-5-Aza-heptylenimino oder 4-R-2-Methyl-piperazino, 4-R-2,6-Dimethyl-piperazino, 4-R-2,2,6,6-Tetramethyl-piperazino oder 4-R-2,2,7,7-Tetramethyl-4-aza-hexylenimino, worin R die eingangs angeführte Bedeutung hat.

Steht R für einen gesättigten oder ungesättigten, aliphatischen, alicyclischen oder alicyclisch-aliphatischen Kohlenwasserstoffrest, so ist darunter vornehmlich ein solcher mit höchstens 10 Kohlenstoffatomen zu verstehen, beispielsweise Alkylgruppen, speziell solche mit 1-7 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Äthyl, *n*-Propyl, *i*-Propyl, *n*-Butyl, *i*-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, *n*-Pentyl, *i*-Pentyl, Neopentyl, *n*-Hexyl, *i*-Hexyl oder *n*-Heptyl, aber auch *n*-Oktyl, 2,2,3,3-Tetramethyl-butyl, 5,5-Dimethylhexyl, *n*-Nonyl oder *n*-Decyl, oder Niederalkenylreste, wie Äthenyl, Propenyl-(2), 2-Methyl-propenyl-(2), Butenyl-(2) oder Niederalkinylreste, wie Äthinyl, Propinyl-(1) oder Cycloalkylreste mit 3-7, speziell 5-6 Ringkohlenstoffatomen, wie Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, oder Cycloalkenylreste mit

5-7 Ringkohlenstoffatomen, wie Cyclopentenyl-(2) oder Cyclohexenyl-(3). Alicyclisch-aliphatische Reste sind speziell Cycloalkyl-niederalkylreste, die 3-7, vornehmlich 5-6 Ringkohlenstoffatome und 1-4 Kettenkohlenstoffatome enthalten, z. B. Cyclopentylmethyl, 1-Cyclopentyl-äthyl, 3-Cyclopentyl-propyl, Cyclohexyl-methyl oder 2-Cyclohexyl-äthyl, oder analoge Cycloalkenyl-niederalkylgruppen, wie Cyclopentenyl-(2)-methyl, Cyclohexenyl-(3)-methyl oder 2-Cyclohexenyl-(3)-äthyl. Hierbei können die genannten alicyclischen Reste, z. B. die Cycloalkyl- und Cycloalkenylgruppen, durch andere aliphatische Kohlenwasserstoffreste, gewöhnlich Niederalkylgruppen, wie Methyl oder Äthyl, substituiert sein.

Die aliphatischen Kohlenwasserstoffreste, speziell die oben genannten Niederalkylgruppen, können auch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene andere Substituenten enthalten. Solche sind beispielsweise sauerstoffhaltige Gruppen, wie freies oder veräthertes Hydroxyl, z. B. Niederalkoxy, wie Methoxy, Äthoxy, *n*-Propoxy, *i*-Propoxy, *n*-Butoxy oder *i*-Butoxy, oder Polyalkylenoxy, wie Polyäthylenoxy, oder Polypropylenoxy, wobei die Polyalkylenoxyreste 2-20 Niederalkylenoxygruppen enthalten und die endständige Hydroxylgruppe auch veräthert sein kann, z. B. Niederalkoxy, wie Methoxy oder Äthoxy, bedeutet. Weiter kann eine verätherte Hydroxylgruppe auch Aryloxy, wie Phenoxy, oder Aralkoxy, wie Benzyl- oder Diphenyl-methoxy oder (*p*-Chlorphenyl)-phenyl-methoxy, bedeuten. Eine Hydroxylgruppe kann aber auch verestert sein und z. B. Niederalkoxy-carbonyloxy, wie Methoxy- oder Äthoxy-carbonyloxy, Carbamyloxy, N-Niederalkyl-carbamyloxy, wie N-Methyl-carbamyloxy, N,N-Diniederalkyl-carbamyloxy, wie N,N-Dimethyl-carbamyloxy, N-Aryl-carbamyloxy, wie N-Phenyl-carbamyloxy, oder Niederalkanoyloxy, wie Acetoxy oder Propionyloxy, bedeuten; aber auch Acylgruppen, wie Niederalkanoyl, z. B. Acetyl, können für die Hydroxylgruppe stehen.

Andere Substituenten der aliphatischen Kohlenwasserstoffreste, speziell der Niederalkylgruppen, sind stickstoffhaltige Gruppen, wie freie, mono- oder disubstituierte Aminogruppen, z. B. Niederalkyl-amino, wie Methyl- oder Äthylamino, Arylamino, wie Phenylamino, araliphatisches Amino, speziell Aralkylamino, wie Phenyl-niederalkylamino, z. B. Benzyl-amino oder  $\beta$ -Phenyläthylamino, oder vorzugsweise disubstituiertes Amino, z. B. Di-niederalkylamino, worin Niederalkyl 1-4 Kohlenstoffatome enthält, beispielsweise Dimethylamino, Methyl-äthylamino, Diäthylamino, Di-*n*-propylamino, Di-*i*-propylamino, oder N-Niederalkyl-cycloalkylamino, wie N-Methyl-cyclopentylamino oder N-Äthyl-cyclohexylamino, oder N-Niederalkyl-arylamino, speziell N-Niederalkyl-aralkylamino, wie N-Methyl-benzylamino oder N-Methyl- $\beta$ -phenyläthylamino, oder Alkylenimino, Oxa-, Thia- oder Aza-alkylenimino, die 4-6 Ringkohlenstoffatome enthalten, wie Pyrrolidino, 2-Methyl-pyrrolidino, Piperidino, 2-, 3- oder 4-Methyl-piperidino, 3-Hydroxy-piperidino, 3-Acetoxy-

piperidino, 3-Hydroxymethyl-piperidino, Hexamethylenimino, Morpholino, Piperazino, 4-Methyl-piperazino, 4-Hydroxyäthyl-piperazino, 4-Acetoxyäthyl-piperazino oder 4-( $\beta$ -Polyäthylendioxy-äthyl)-piperazino.

Weiter seien noch Mercapto oder veräthertes Mercapto, wie Niederalkyl-, z. B. Methyl- oder Äthylmercapto genannt, oder Halogen wie Fluor, Chlor oder Brom, wobei auch mehrere Halogenatome ein oder mehrere Kohlenstoffatome des Kohlenwasserstoffrestes substituieren können.

Wird das Radikal R durch ein Arylradikal repräsentiert, so ist darunter vornehmlich ein mono- oder bicyclisches Arylradikal, wie Phenyl oder 1- oder 2-Naphthyl, zu verstehen. Solche Reste können unsubstituiert sein oder einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten enthalten. Solche Substituenten sind beispielsweise Niederalkyl, wie Methyl, Äthyl, *n*-Propyl, *i*-Propyl, *n*-Butyl oder tert. Butyl, die Hydroxylgruppe, veräthertes Hydroxy, wie Niederalkoxy, z. B. Methoxy, Äthoxy, *n*-Propoxy, *i*-Propoxy oder *n*-Butoxy, Niederalkylenedioxy, wie Methylendioxy, verestertes Hydroxy, wie Niederalkoxy-carbonyloxy, z. B. Methoxy- oder Äthoxy-carbonyloxy, Niederalkanoyloxy, wie Acetoxy oder Propionyloxy, Mercapto, veräthertes Mercapto, speziell Niederalkylmercapto, z. B. Methyl- oder Äthylmercapto, Carboxy, verestertes Carboxy, wie Carbonniederalkoxy, z. B. Carbomethoxy oder Carboäthoxy, Nitro, freies Amino, mono-substituiertes Amino, z. B. Niederalkylamino, wie Methyl- oder Äthylamino, speziell aber disubstituiertes Amino, z. B. Di-niederalkyl-amino, wie Dimethylamino oder Diäthylamino, Halogen, wie Fluor, Chlor oder Brom, oder Halogen-niederalkyl, wie Trifluormethyl.

Heterocyclische Reste R sind vornehmlich mono- oder bicyclische Reste, welche ein oder mehrere Sauerstoff-, Stickstoff- und/oder Schwefelatome als Ringglieder enthalten und vorzugsweise der penta- oder hexacyclischen Reihe angehören. Als solche Reste können beispielsweise genannt werden: Pyridyl, wie 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Chinolyl, wie 2- oder 4-Chinolyl, Pyridazyl, z. B. 3-Pyridazyl, Pyrimidyl, wie 2- oder 4-Pyrimidyl, Pyrazyl, z. B. 2-Pyrazyl, Pyrrol, wie 2-Pyrrol, Thienyl, z. B. 2-Thienyl, oder Furyl, wie 2-Furyl. Die heterocyclischen Reste können unsubstituiert oder durch die gleichen, für die Arylreste angegebenen Gruppen substituiert sein.

Araliphatische oder heterocyclisch-aliphatische Reste R enthalten als aliphatischen Teil speziell einen Alkylenrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen und als Aryl- bzw. heterocyclische Gruppen solche der oben angegebenen Art. Als Beispiele seien angeführt: Benzyl, Diphenylmethyl, 1-Phenyl-äthyl, 2-Phenyl-äthyl, 3-Phenyl-propyl, Naphthyl-(1)-methyl, Naphthyl-(2)-methyl, 2-Phenyl-äthenyl, 3-Phenyl-propenyl-(2) oder 1-Naphthyl-(2)-äthenyl oder Pyridyl-(2)-methyl, Pyridyl-(3)-methyl, Pyridyl-(4)-methyl, 2-Pyridyl-(4)-äthyl, Pyridazyl-(4)-methyl, Pyrimidyl-(2)-methyl, Pyrimidyl-(4)-methyl, Pyrazyl-(2)-methyl, Thiophe-

nyl-(2)methyl oder Furfuryl, wobei die aromatischen bzw. heterocyclischen Reste wie oben angegeben substituiert sein können.

Als Acylreste R kommen vor allem solche von niederen aliphatischen Carbonsäuren, z. B. von Niederalkoxykohlsäuren, wie Methoxy- oder Äthoxykohlsäure, Carbaminsäure, N-Niederalkyl- oder N,N-Di-niederalkyl-carbaminsäuren, z. B. N-Methyl- oder N,N-Dimethyl-carbaminsäure, N-Aryl-carbaminsäuren, wie mono- oder bicyclische N-Aryl-carbaminsäuren, z. B. Phenyl-carbaminsäure oder 2-Naphthyl-carbaminsäure, oder von Niederalkancarbonsäuren, wie Essig-, Propion-, Butter- oder Pivalinsäure, Niederalkancarbonsäuren, wie Buten-(3)-carbonsäure, oder Niederalkancarbonsäuren, z. B. Propiolsäure, in Frage. Die Acylreste der niederen aliphatischen Carbonsäuren können auch substituiert sein, z. B. durch Cycloalkyl, Halogen, Niederalkoxy, Amino, wie tert. Amino, speziell Di-niederalkylamino oder Alkylenimino. Hierfür können beispielsweise Acylreste folgender Säuren genannt werden:  $\beta$ -Cyclopentyl-propionsäure, Mono-, Di- oder Trichlor-essigsäure, Trifluoressigsäure, Monobromessigsäure, Methoxyessigsäure, Dimethylamino-essigsäure,  $\beta$ -Diäthylamino-propionsäure oder  $\beta$ -Piperidino-propionsäure. Andere Acylreste sind solche aromatischer Carbonsäuren, speziell von mono- oder bicyclischen Carbonsäuren, wie Benzoesäure, 4-Methyl-benzoesäure, 4-Methoxy-benzoesäure, 3,4,5-Trimethoxy-benzoesäure, 4-O-Äthoxy-carbonyl-syringensäure, 3,4-Dichlor-benzoesäure, 3-Nitro-benzoesäure, 3-Dimethylamino-benzoesäure oder 1- oder 2-Naphthoesäure. Auch Acylreste von Aryl-niederalkancarbonsäuren kommen in Frage, z. B. Phenyl-essigsäure, Diphenyl-essigsäure,  $\beta$ -Phenyl-propionsäure oder *p*-Methoxyphenylessigsäure, oder Aryl-niederalkancarbonsäuren, z. B. Zimtsäure, 4-Chlor-zimtsäure, 3,4,5-Trimethoxy-zimtsäure, oder Acylreste von heterocyclischen Carbonsäuren, z. B. Nicotinsäure, Isonicotinsäure, 2-Furancarbonsäure, 2-Thiophencarbonsäure, oder von Heterocycl-niederalkancarbonsäuren, wie Pyridyl-(2)-essigsäure oder Thienyl-(2)-essigsäure.

In den neuen (N-R-Aza-alkylenimino-alkyl)-guanidinen wird die Aza-alkyleniminogruppe von der Guanidinogruppe durch 2-7 Kohlenstoffatome des Alkylrestes getrennt. Vorzugsweise enthält dieser Alkylrest 2-3 Kohlenstoffatome, der die oben genannten Gruppen durch mindestens 2 Kohlenstoffatome trennt. Solche Reste sind beispielsweise 1,2-Äthylen, 1,2-Propylen, 2,3-Propylen, 1,3-Propylen, aber auch 2,3-Butylen, 1,3-Butylen, 1,4-Butylen, 1,4-Pentylen oder 1,5-Pentylen.

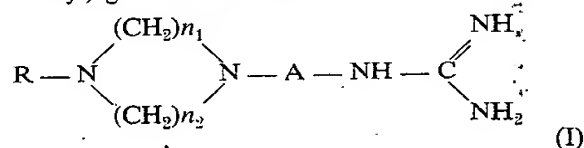
Als Salze der neuen Verbindungen kommen vornehmlich therapeutisch anwendbare Säureadditionssalze, z. B. solche von anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefel- oder Phosphorsäuren, oder von organischen Säuren, z. B. Essig-, Propion-, Glykol-, Milch-, Brenztrauben-, Oxal-, Malon-, Bernstein-, Malein-, Fumar-, Äpfel-, Wein-, Zitronen-, Ascorbin-, Citracon-, Hydroxy-

malein- oder Dihydroxymaleinsäure, oder Benzoe-, Phenylessig-, 4-Amino-benzoe-, 4-Hydroxy-benzoe-, Anthranil-, Zimt-, Mandel-, Salicyl-, 4-Amino-salicyl-, 2-Phenoxy-benzoe- oder 2-Acetoxy-benzoesäure, oder Methansulfon-, Äthansulfon-, 2-Hydroxy-äthansulfon- oder *p*-Toluolsulfonsäure, in Frage. Hiervon können Mono- oder Polysalze gebildet werden.

Die neuen Guanidinverbindungen und ihre Salze sind durch antihypertensive Eigenschaften charakterisiert und können deshalb als Mittel gegen hohen Blutdruck, speziell gegen neurogene, renale oder essentielle Hypertonie, verwendet werden. Zusätzlich verursachen sie eine Steigerung der peripheren Blutzirkulation und können deshalb auch zur Behandlung peripherer Gefäßerkrankungen, z. B. der Reynaud'schen Krankheit, verwendet werden. Die von den neuen Verbindungen hervorgerufenen pharmakologischen Wirkungen dauern relativ lange an, auch zeichnen sich die neuen Verbindungen durch eine bemerkenswerte niedrige Toxizität aus.

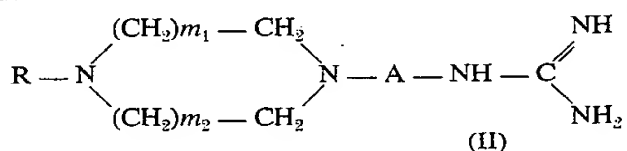
Weiter können die neuen Guanidine auch als Zwischenprodukte für die Herstellung anderer wertvoller Verbindungen dienen.

Eine bevorzugte Gruppe der (N-R-Aza-alkylenimino-alkyl)-guanidine bilden solche der Formel I



worin R für Alkyl mit 1-7 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 5 oder 6 Ringkohlenstoffatomen, Cycloalkyl-niederalkyl mit 5 oder 6 Ring- und 1-4 Kettenkohlenstoffatomen oder einen mono- oder bicyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffrest, der auch substituiert sein kann durch Alkyl, Alkoxy, Alkylendioxy und/oder Dialkylenamino, worin die Alkylreste 1-4 Kohlenstoffatome enthalten, und/oder durch Halogen mit einem Atomgewicht unter 80 und/oder Halogen-niederalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, jedes der Symbole  $n_1$  und  $n_2$  die Zahlen 3 oder 4, vorzugsweise jedoch 2, bedeutet, wobei die Summe  $n_1 + n_2$  eine der Zahlen 4, 5 oder 6 ergibt, und A für einen Alkylrest mit 2-3 Kohlenstoffatomen steht, der die Guanidinogruppe vom Aza-alkyleniminorest durch mindestens 2 Kohlenstoffatome trennt, und therapeutisch anwendbare Säureadditionssalze dieser Verbindungen.

Darunter sind besonders Verbindungen der Formel II



hervorzuheben, worin R einen Alkylrest mit 1-7, speziell 1-4, Kohlenstoffatomen, z. B. Methyl, Äthyl, *n*-Propyl, *i*-Propyl, *n*-Butyl, *i*-Butyl, sek. Butyl, tert.-

Butyl oder *n*-Pentyl, *i*-Pentyl, Neopentyl, *n*-Hexyl oder *n*-Heptyl, bedeutet oder für Phenyl steht, das auch substituiert sein kann durch Alkyl, Alkoxy, Alkylendioxy und/oder Dialkylenamino, worin die Alkylreste 1-4 Kohlenstoffatome enthalten, wie Methyl, Äthyl, *n*-Propyl, *i*-Propyl, *n*-Butyl oder Methoxy, Äthoxy, *n*-Propoxy, *i*-Propoxy, *n*-Butoxy oder Methylendioxy, oder Dimethylamino oder Diäthylamino und/oder durch Fluor, Chlor oder Brom und/oder durch Halogen-niederalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, wie Trifluormethyl,  $m_1$  und  $m_2$  für die Zahlen 2 oder vorzugsweise 1 stehen und A 1,2-Äthylen, 1,2-, 2,3- oder 1,3-Propylen bedeutet, und deren therapeutisch anwendbare Säureadditionssalze. Als Arylradikale R können beispielsweise genannt wer-

den: 4-Methyl-phenyl, 4-Methoxy-phenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxy-phenyl, 3,4,5-Trimethoxy-phenyl, 4-Äthoxy-phenyl, 3,4-Methylenedioxy-phenyl, 3- oder 4-Dimethylamino-phenyl, 4-Chlor- oder Brom-phenyl, 3,4-Di-chlor-phenyl, 3-Fluor-phenyl oder 3-Trifluormethyl-phenyl.

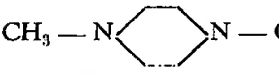
Die Erfindung betrifft speziell Verbindungen der Formel II, worin R Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet und die übrigen Symbole die angegebene Bedeutung haben, ganz besonders das 2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl-guanidin, und deren therapeutisch anwendbare Säureadditionssalze.

Beispiele für die letztgenannten, besonders wirksamen Verbindungen der Formel II sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

| R  | $m_1$ | $m_2$ | A  |
|--|-------|-------|--|
| CH <sub>3</sub> —                          | 1     | 1     | — C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> —                |
| CH <sub>3</sub> —                          | 1     | 1     | — CH — CH <sub>2</sub> —<br> <br>CH <sub>3</sub> |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> —            | 1     | 1     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> —                |
| <i>i</i> — C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> — | 1     | 1     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> —                |
| CH <sub>3</sub> —                          | 1     | 2     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> —                |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> —            | 1     | 2     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> —                |
| CH <sub>3</sub> —                          | 2     | 2     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> —                |
| C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> —            | 2     | 2     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> —                |
| C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> —            | 1     | 1     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> —                |
| C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> —            | 1     | 1     | — C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> —                |
| C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> —            | 1     | 1     | — CH — CH <sub>2</sub> —<br> <br>CH <sub>3</sub> |

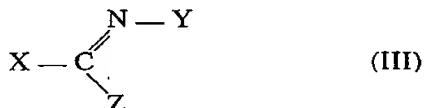
Weitere Endstoffe sind z.B. solche der Formel II mit

| R  | $m_1$ | $m_2$ | A                                 |
|--|-------|-------|-----------------------------------|
| 4 — CH <sub>3</sub> — C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —                      | 1     | 1     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> — |
| 4 — CH <sub>3</sub> O — C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —                    | 1     | 1     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> — |
| 3,4 — (CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> — C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> —   | 1     | 1     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> — |
| 3,4,5 — (CH <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> — C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> — | 1     | 1     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> — |
| 3,4 — CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> — C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> —     | 1     | 1     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> — |
| 4 — (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N — C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —    | 1     | 1     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> — |
| 4 — Br — C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —                                   | 1     | 1     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> — |
| 3,4 — Cl <sub>2</sub> — C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> —                    | 1     | 1     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> — |

| R   | $m_1$ | $m_2$ | A                                 |
|---|-------|-------|-----------------------------------|
| 3 — CF <sub>3</sub> — C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —   | 1     | 1     | — C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> — |
| C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> —   | 1     | 2     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> — |
| C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> —   | 1     | 2     | — C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> — |
| C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> —   | 2     | 2     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> — |
| CH <sub>3</sub> —   | 1     | 1     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> — |
| CH <sub>3</sub> —   | 1     | 1     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> — |
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> —   | 1     | 1     | — C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> — |
| <i>i</i> — C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> —  | 1     | 1     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> — |
| CH <sub>3</sub> —   | 1     | 2     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> — |
| CH <sub>3</sub> —   | 2     | 2     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> — |
| <i>n</i> — C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> —  | 1     | 1     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> — |
| <i>n</i> — C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> —  | 1     | 1     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> — |
| <i>i</i> — C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> —  | 1     | 1     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> — |
| sek. C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> —  | 1     | 1     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> — |
| tert. C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> —   | 1     | 1     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> — |
| <i>n</i> — C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> —   | 1     | 1     |                                   |
| <i>n</i> — C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> —   | 1     | 1     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> — |
| <i>n</i> — C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> —   | 1     | 1     |                                   |
| CH <sub>3</sub> O — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> —   | 1     | 1     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> — |
| CH <sub>3</sub> O — (C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O) <sub>9</sub> — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> —  | 1     | 1     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> — |
| (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> — CHO — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> —   | 1     | 1     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> — |
| (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> —   | 1     | 1     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> — |
| CH <sub>3</sub> — N  N — C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> — | 1     | 1     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> — |
| 4 — CH <sub>3</sub> — C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —   | 1     | 1     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> — |
| 3,4 — Cl <sub>2</sub> — C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> —   | 1     | 1     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> — |
| (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH —  | 1     | 1     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> — |
| 3,4,5 — (CH <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> — C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> — CO —   | 1     | 1     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> — |
| Naphtyl — (1) — CH <sub>2</sub> —   | 1     | 1     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> — |
| CH <sub>3</sub> —   | 1     | 1     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> — |
| CH <sub>3</sub> —   | 1     | 1     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> — |
| 4 — CH <sub>3</sub> O — C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —   | 2     | 2     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> — |
| 4 — CH <sub>3</sub> — C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —   | 2     | 2     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> — |
| C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> —   | 2     | 2     | — C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> — |
| 3,4 — (CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> — C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> —  | 1     | 2     | — C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> — |

Die neuen Guanidine und ihre Salze können als Heilmittel in Form von pharmazeutischen Präparaten verwendet werden, welche diese Verbindungen zusammen mit pharmazeutischen, organischen oder anorganischen, festen oder flüssigen Trägerstoffen, die für enterale, z. B. orale, oder parenterale Gabe geeignet sind, enthalten.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen ist dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechende primäre oder sekundäre N-R-Aza-alkylenimino-alkylamine oder Salze davon, mit Verbindungen der Formel III



oder deren Salzen, umsetzt, worin X einen Alkylmercapto-, Alkoxy- oder einen 1-Pyrazolrest bedeutet, N-Y für eine Iminogruppe steht oder X und Y zusammen mit der CN-Doppelbindung eine CN-Dreifachbindung bilden und Z eine unsubstituierte oder gegebenenfalls durch aliphatische Kohlenwasserstoffreste substituierte Aminogruppe bedeutet.

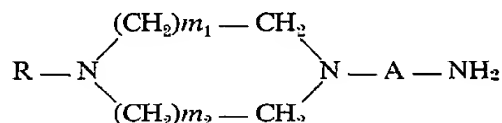
Verbindungen der Formel (III) sind beispielsweise S-Niederalkyl-isothioharnstoffe oder O-Niederalkyl-isoharnstoffe oder Cyanamide oder 1-Guanylpyrazole, die gegebenenfalls auch entsprechend N-substituiert sein können. Als N-Substituenten kommen vornehmlich Niederalkylgruppen in Frage, z. B. Methyl, Äthyl, *n*- oder *i*-Propyl. 1-Guanylpyrazole sind vornehmlich auch im Kern, z. B. durch Niederalkylgruppen, substituiert. Die genannten Verbindungen können auch in Form von Säureadditionssalzen, vornehmlich Mineralsäureadditionssalzen, vorliegen.

Eine besonders bevorzugte Verbindung der Formel (III) ist S-Methyl-isothioharnstoff und seine Mineralsäureadditionssalze, speziell das S-Methyl-isothioharnstoff-sulfat. Weiter können als bevorzugte Verbindungen noch O-Methyl-isoharnstoff-sulfat, Cyanamid oder 1-Guanyl-3,5-dimethyl-pyrazolnitrat genannt werden.

In dem als Ausgangsprodukt verwendeten N-R-Azaalkylenimino-alkylamin steht die Aminogruppe vornehmlich für eine primäre Aminogruppe, aber auch für eine sekundäre Aminogruppe, z. B. für eine Niederalkyl-aminogruppe, wie eine Methyl- oder Äthylaminogruppe. Diese Verbindungen werden zu meist in Form der freien Basen umgesetzt.

Die Reaktion mit S-Niederalkyl-isothioharnstoffen wird vorzugsweise in Gegenwart von Verdünnungsmitteln durchgeführt, deren Auswahl im Hinblick auf die Löslichkeiten der Reaktionskomponenten erfolgt. Als Verdünnungs- oder Lösungsmittel kommen beispielsweise Wasser oder mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel in Frage, z. B. Alkanole, wie Methanol, Äthanol, Propanol, *i*-Propanol oder tert. Butanol, Äther, wie Dioxan oder Tetrahydrofuran, Ketone, wie Aceton oder Methyläthylketon, Niederalkancarbonsäuren, wie Essigsäure, oder Formamide, wie Formamid oder Dimethylformamid, oder deren wässrige Gemische. Die Reaktion kann bei Raumtemperatur oder, falls erforderlich, bei erhöhter Temperatur, z. B. bei der Siedetemperatur des Lösungs- oder Verdünnungsmittels, bei normalem oder erhöhtem Druck oder in Gegenwart eines Inertgases, z. B. Stickstoff, durchgeführt werden.

Diese Darstellungsmethode eignet sich speziell zur Herstellung der Mineralsäureadditionssalze von Verbindungen der Formel II, worin R für Niederalkyl, und  $m_1$ ,  $m_2$  und A die angegebene Bedeutung haben, wobei man entsprechende Amine der Formel



mit einem Mineralsäureadditionssalz eines S-Niederalkyl-isothioharnstoffes, speziell mit S-Methyl-isothioharnstoffsulfat, vorzugsweise bei erhöhter Temperatur umgesetzt. In analoger Weise kann auch die Umsetzung mit O-Niederalkylisoharnstoffen durchgeführt werden.

Die Reaktion mit Cyanamiden wird beispielsweise so durchgeführt, dass man eine Mischung des N-R-Aza-alkylenimino-alkylamins, speziell eines Salzes davon, z. B. eines Additionssalzes mit einer Mineralsäure, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure oder Schwefelsäure, und des Cyanamids erhitzt, die erhaltene Schmelze in einem Lösungsmittel, z. B. einer Niederalkancarbonsäure, wie Essigsäure, löst und das Reaktionsprodukt in an sich bekannter Weise isoliert. Obige Umsetzung kann aber auch in Gegenwart eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels, z. B. eines niederen Alkanols, wie Äthanol, oder einer konzentrierten wässrigen Säure, wie Salzsäure, durchgeführt werden, wobei sich das Säureadditionssalz des Ausgangsproduktes auch intermediär bilden kann. Desgleichen kann sich auch das Cyanamid intermediär bilden, beispielsweise bei Verwendung von 1-Nitroso-3-methyl-guanidin das Methylcyanamid, womit man 1-(N-R-Aza-alkylenimino-alkyl)-3-methyl-guanidine herstellen kann. Die Reaktion kann exotherm verlaufen, falls notwendig, erhitzt man auf Temperaturen zwischen ungefähr 80 und 200°, eventuell in Gegenwart eines Inertgases, z. B. Stickstoff.

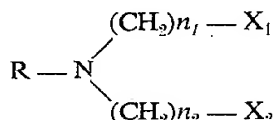
Die Umsetzung des N-R-Aza-alkylenimino-alkylamins mit einem 1-Guanylpyrazol kann in An- oder Abwesenheit eines Verdünnungsmittels erfolgen, beispielsweise durch Erhitzen der Mischung auf deren Schmelzpunkt oder, bei Anwesenheit eines Lösungsmittels, auf deren Siedepunkt. Vorteilhaft schliesst man die Gegenwart von Kohlendioxyd durch Anwendung eines Inertgases aus.

Die oben angeführten Ausgangsstoffe sind bekannt oder lassen sich, falls neu, nach an sich be-

kannten Methoden herstellen. S-Niederalkyl-isothioharnstoffe oder O-Niederalkyl-isoharnstoffe können beispielsweise durch Alkylierung von mindestens 1 Wasserstoffatom enthaltenden Thioharnstoffen oder Harnstoffen mit Niederalkyl-halogeniden, wie Methyl- oder Äthylchlorid, -bromid oder -jodid, oder Di-niederalkylsulfaten, wie Dimethyl- oder Diäthylsulfat, erhalten werden.

Die N-R-Aza-alkylenimino-alkylamine erhält man beispielsweise durch Reaktion eines N-R-Aza-alkylenimins mit einem reaktionsfähig veresterten Cyan-niederalkanol, z. B. einem Cyan-niederalkyl-halogenid, worin Halogen z. B. für Chlor oder Brom steht, oder mit einem Niederalkenyl-cyanid, worin die Doppelbindung durch die Cyangruppe aktiviert ist. In den erhaltenen (N-R-Aza-alkylenimino-niederalkyl)-cyaniden kann sodann die Cyangruppe durch Reduktion in die Methylenaminogruppe übergeführt werden, beispielsweise durch katalytische Hydrierung, wie Behandlung mit Wasserstoff, in Gegenwart eines ein Metall der 8. Gruppe des periodischen Systems enthaltenden Katalysators, z. B. Palladiumrohr oder Raney-Nickel, oder vorzugsweise durch Behandlung mit einem Dileichtmetallhydrid, wie Lithium-, Natrium- oder Magnesium-aluminiumhydrid, oder mit Aluminiumhydrid oder Aluminiumborhydrid, falls notwendig, in Gegenwart eines Aktivators, wie Aluminiumchlorid.

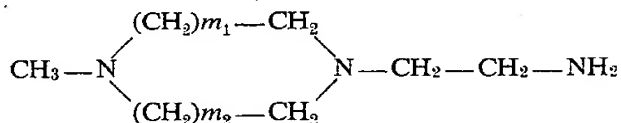
Weiter kann man die N-R-Aza-alkylenimino-alkylamine auch dadurch erhalten, dass man beispielsweise Verbindungen der Formel



worin R,  $n_1$  und  $n_2$  die vorerwähnte Bedeutung haben und jedes der Symbole  $\text{X}_1$  und  $\text{X}_2$  für eine reaktionsfähig veresterte Hydroxylgruppe steht, oder ein Salz davon, mit einem Niederalkylendiamin umgesetzt und, falls erwünscht, die erhaltene freie Verbindung in ein Salz überführt. Die genannten reaktions-

fähig veresterten Hydroxylgruppen sind z. B. Halogenatome, wie Chlor oder Brom, oder Arylsulfonyloxygruppen, wie *p*-Toluolsulfonyloxy. Die Reaktion kann in an sich bekannter Weise durchgeführt werden, beispielsweise in Gegenwart eines inerten Verdünnungsmittels und, falls erwünscht, eines säurebindenden Mittels.

Besonders wichtige Ausgangsprodukte der genannten Verbindungsgruppe sind z. B. solche der Formel



worin jedes der Symbole  $m_1$  und  $m_2$  für die Zahlen 1 oder 2 steht, und ihre Salze.

Die neuen Guanidinverbindungen können entweder als freie Verbindungen oder in Form ihrer Salze erhalten werden. Ein Salz kann in an sich bekannter Weise, beispielsweise durch Behandlung mit einem stark alkalischen Mittel, wie wässrigem Alkalimetallhydroxyd, z. B. Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxyd, oder mit starken Anion-Austauscherharzen, wie quaternären Ammonium-Austauscherharzen, in die freie Verbindung übergeführt werden. Von den freien Basen können mit geeigneten, beispielsweise den eingangs erwähnten, anorganischen oder organischen Säuren therapeutisch anwendbare Additionssalze hergestellt werden. Die Umsetzung mit Säuren erfolgt vorzugsweise in geeigneten Verdünnungsmitteln, z. B. Niederalkanolen, wie Methanol, Äthanol, *n*-Propanol oder *i*-Propanol, Äthern, wie Diäthyläther oder Dioxan, Estern, wie, Essigsäureäthylester oder Mischungen dieser. Hierbei können basische, neutrale, saure oder gemischte Salze erhalten werden.

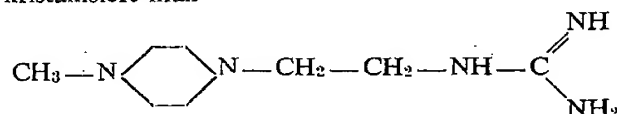
Vornehmlich werden solche Ausgangsmaterialien verwendet, die die eingangs erwähnten bevorzugten Verbindungen ergeben.

Die Temperaturen sind in den folgenden Beispielen in Celsiusgraden angegeben.

### Beispiel 1

Eine Mischung von 3 g 2-(4-Methyl-piperazino)-äthylamin, 2,92 g S-Methyl-isothioharnstoff-sulfat und 5 cm<sup>3</sup> Wasser lässt man 4 Stunden am Rückflusskühler sieden. Nach dem Einengen kristallisiert man

den Rückstand aus wässrigem Äthanol und erhält so das 2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl-guanidin der Formel



als Sulfat vom F. 191-200° (Zersetzung).

Zur Herstellung anderer therapeutisch anwendbarer Säureadditionssalze des 2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl-guanidins löst man das Sulfat in einer

minimalen Wassermenge, lässt die Lösung durch eine Säule mit einem starken quaternären Ammoniumaustauscherharz (Hydroxyl-Ionen) fließen, behandelt die erhaltene freie Base mit Salzsäure und

erhält das Hydrochlorid des 2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl-guanidins.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden:

- 5 Zu einer Lösung von 133 g 1-Methyl-piperazin in 100 cm<sup>3</sup> Äthanol lässt man unter Rühren 50,4 g Chloracetonitril zutropfen, hält die Mischung 2 Stunden bei stetem Rühren im Sieden und lässt über Nacht stehen. Hierauf engt man unter vermindertem  
10 Druck ein, fügt zum Rückstand unter Kühlung 270 cm<sup>3</sup> 30%ige wässrige Natronlauge und extrahiert mit Diäthyläther. Der Extrakt wird über festem Natriumhydroxyd getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand im Vakuum fraktioniert. Man erhält das (4-Methyl-piperazino)-acetonitril vom Kp.<sub>13</sub> 120-125° und F. 53-56°.

- Zu einer Suspension von 19 g Lithium-Aluminiumhydrid in 1000 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Äther fügt man unter Rühren und Aussenkühlung eine Mischung von 50 g (4-Methyl-piperazino)-acetonitril  
20

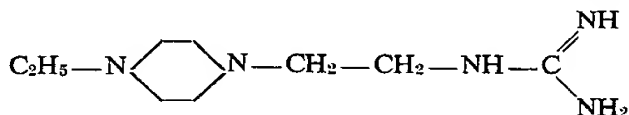
und 400 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Äther zu, hält das Reaktionsgemisch 6 Stunden am Rückfluss im Sieden und lässt über Nacht stehen. Hierauf fügt man nach-  
einander 17 cm<sup>3</sup> Wasser, 20 cm<sup>3</sup> 20%ige wässrige  
15 Natronlauge und 53 cm<sup>3</sup> Wasser zu, filtriert, engt das Filtrat ein und destilliert den Rückstand im Vakuum. Man erhält das 2-(4-Methyl-piperazino)-äthylamin vom Kp.<sub>16</sub> 90-92°.

In analoger Weise kann man andere 2-(4-Nieder-  
alkyl-piperazino)-äthyl-guanidine und deren Salze,  
vornehmlich therapeutisch anwendbare Mineralsäure-  
additionssalze, wie Sulfate, herstellen, z. B.: 2-(4-  
Propyl-piperazino)-äthyl-guanidin, 2-(4-*i*-Propyl-  
piperazino)-äthyl-guanidin, 2-(4-*n*-Butyl-piperazino)-  
äthyl-guanidin, 2-(4-*i*-Butyl-piperazino)-äthyl-gua-  
25 nidin, 2-(4-*sek*.Butyl-piperazino)-äthyl-guanidin, 2-(4-*tert*.Butyl-piperazino)-äthyl-guanidin, 2-(4-*n*-Pentyl-  
piperazino)-äthyl-guanidin, 2-(4-*n*-Hexyl-piperazino)-  
äthyl-guanidin oder 2-(4-*n*-Heptyl-piperazino)-äthyl-  
60 guanidin.

### Beispiel 2

Eine Mischung von 3,14 g 2-(4-Äthyl-piperazino)-äthylamin, 2,78 g S-Methyl-isothioharnstoff-sulfat und 5 cm<sup>3</sup> Wasser hält man 4 Stunden im Sieden, engt das Reaktionsgemisch unter vermindertem

Druck ein und kristallisiert das erhaltene 2-(4-Äthyl-piperazino)-äthyl-guanidin-sulfat aus einer Mischung von Äthanol und Diäthyläther; F. 201-203°. Die freie Verbindung hat die Formel



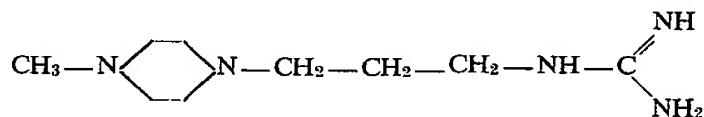
- 25 Zur Herstellung des Ausgangsmaterials lässt man in Gegenwart von 37,1 g Natriumcarbonat 13,2 g Chloracetonitril auf 13,2 g 1-Äthyl-piperazin in 150 cm<sup>3</sup> Toluol einwirken. 17 g des erhaltenen (4-Äthyl-piperazino)-acetonitrils vom Kp.<sub>13</sub> 117-118°

reduziert man mit 6,33 g Lithium-Aluminiumhydrid in Diäthyläther und erhält so das erwünschte 2-(4-Äthyl-piperazino)-äthylamin vom Kp.<sub>13</sub> 97-98° analog der in Beispiel 1 angegebenen Methode.

### Beispiel 3

- 30 Eine Mischung von 3 g 3-(4-Methyl-piperazino)-propylamin, 2,66 g S-Methyl-isothioharnstoff-sulfat und 5 cm<sup>3</sup> Wasser lässt man 4 Stunden rückflusskochen, engt das Reaktionsgemisch unter vermin-

dertem Druck ein und kristallisiert das erhaltene  
70 3-(4-Methyl-piperazino)-propyl-guanidin-sulfat aus wässrigem Äthanol; F. 99-100°. Die freie Verbindung hat die Formel



- 35 Das Ausgangsmaterial erhält man durch Reaktion von 1-Methyl-piperazin mit Acrylnitril in Gegenwart von Benzyl-trimethyl-ammoniumhydroxyd und folgender Reduktion des erhaltenen β-(4-Methyl-pi-

perazino)-propionitrils mit Lithium-Aluminiumhydrid, wobei das erwünschte 3-(4-Methyl-piperazino)-  
75 propylamin entsteht.

### Beispiel 4

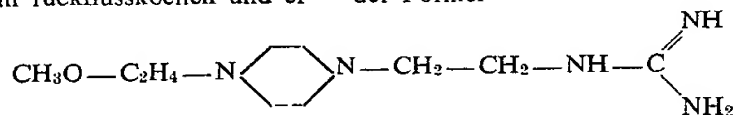
- Zu einer Mischung von 2,34 g 2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl-guanidin-sulfat und 10 cm<sup>3</sup> Methanol  
40 fügt man 3 cm<sup>3</sup> wässrige 8-*n*. Salzsäure zu und erhitzt die Mischung, bis sich alles gelöst hat. Der

beim Abkühlen ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und bei 50-55° und 20 mm Druck getrocknet; er stellt das 2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl-guanidin-dihydrochlorid-sulfat-hydrat dar, F. 198,8-200°. 80



## Beispiel 5

Eine Mischung von 3 g 2-(4-β-Methoxyäthyl-piperazino)-äthylamin, 2,33 g S-Methyl-isothioharnstoff und Wasser lässt man rückflussskochen und erhält analog dem in Beispiel 1 angegebenen Verfahren das 2-(4-β-Methoxyäthyl-piperazino)-äthyl-guanidin der Formel

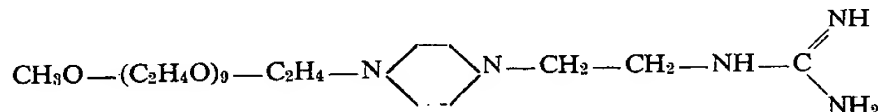


in Form des Sulfats.

Auch das Ausgangsmaterial kann wie in Beispiel 1 angegeben hergestellt werden.

## Beispiel 6

Das 2-{4-[2-(ω-Methoxy-nona-äthylenoxy)-äthyl]-piperazino}-äthyl-guanidin der Formel



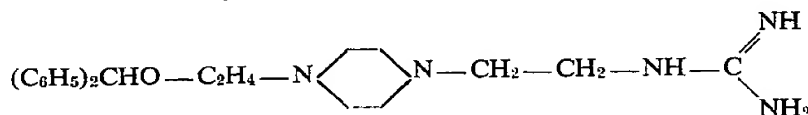
bzw. dessen Sulfat kann man durch Reaktion von 6 g 2-{4-[2-(ω-Methoxy-nona-äthylenoxy)-äthyl]-piperazino}-äthylamin und 1,43 g S-Methyl-isothio-

harnstoff-sulfat analog der in Beispiel 1 angegebenen Methode erhalten.

## Beispiel 7

4 g 2-(4-β-Diphenylmethoxyäthyl-piperazino)-äthylamin (hergestellt aus 1-β-Diphenylmethoxy-äthyl-piperazin und Chloracetonitril und folgender Reduktion mit Lithium-Aluminiumhydrid), 1,64 g

S-Methyl-isothioharnstoff-sulfat und Wasser ergeben nach Rückflussskochen das 2-(4-β-Diphenylmethoxy-äthyl-piperazino)-äthyl-guanidin der Formel

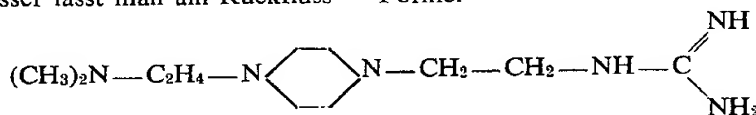


als Sulfat.

## Beispiel 8

Eine Mischung von 2 g 2-(4-β-Dimethylamino-äthyl-piperazino)-äthylamin, 1,4 g S-Methyl-isothioharnstoff-sulfat und Wasser lässt man am Rückfluss-

kühler sieden, engt ein und erhält das 2-(4-β-Dimethylaminoäthyl-piperazino)-äthyl-guanidin der Formel



als Sulfat.

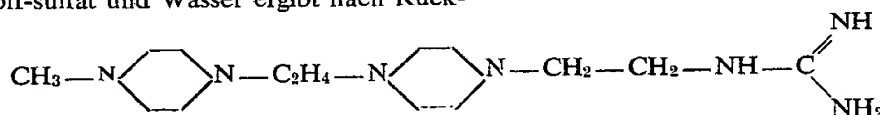
Das Ausgangsmaterial erhält man analog der in Beispiel 1 angegebenen Methode aus 1-β-Dimethylaminoäthyl-piperazin und Chloracetonitril und fol-

gender Reduktion des erhaltenen Nitrils mit Lithium-Aluminiumhydrid.

## Beispiel 9

Eine Mischung von 5 g 2-{4-[2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl]-piperazino}-äthylamin, 2,75 g S-Methyl-isothioharnstoff-sulfat und Wasser ergibt nach Rück-

flussskochen das 2-{4-[2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl]-piperazino}-äthyl-guanidin der Formel



in Form des Sulfats.

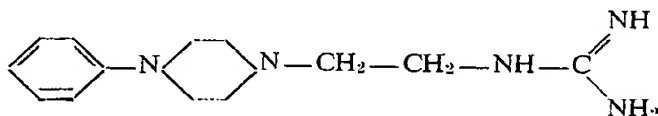
Das Ausgangsmaterial erhält man analog des in Beispiel 1 angegebenen Verfahrens durch Reaktion von 1-[2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl]-piperazin mit

Chloracetonitril und Reduktion des erhaltenen Nitrils mit Lithium-Aluminiumhydrid.

## Beispiel 10

Eine Mischung von 2,05 g 2-(4-Phenyl-piperazino)-äthylamin, 1,39 g S-Methyl-isothioharnstoff-sulfat und 5 cm<sup>3</sup> Wasser lässt man 4 Stunden rückflusskochen, filtriert den nach Kühlung ausgefallenen

Niederschlag ab und kristallisiert ihn aus Wasser. Man erhält so das 2-(Phenyl-piperazino)-äthyl-guanidin der Formel

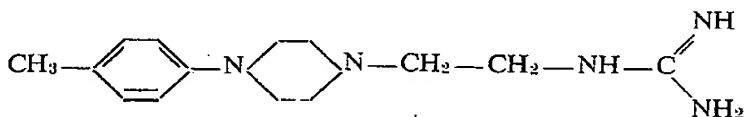


als Sulfat, das bei 256-258° unter Zersetzung schmilzt.

## Beispiel 11

5 Eine Mischung von 3 g 2-(4-*p*-Methylphenyl-piperazino)-äthylamin, 2,1 g S-Äthyl-isothioharnstoff-sulfat und Wasser ergibt nach Rückflusskochen und

Einengen des Reaktionsgemisches das 2-(4-*p*-Methylphenyl-piperazino)-äthyl-guanidin der Formel



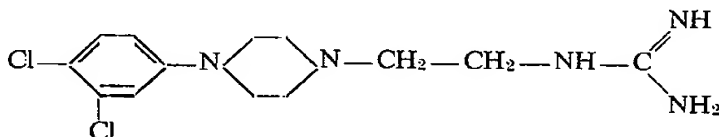
in Form des Sulfats.

Das Ausgangsmaterial kann nach den in Beispiel 1 angegebenen Methoden aus 1-*p*-Methylphenyl-piperazin hergestellt werden.

## Beispiel 12

10 Eine Mischung von 3 g 2-[4-(3,4-Dichlorphenyl)-piperazino]-äthylamin, 1,52 g S-Methyl-isothioharnstoff-sulfat und Wasser ergibt nach Rückflusskochen

und Einengen des Reaktionsgemisches 2-[4-(3,4-Dichlorphenyl)-piperazino]-äthyl-guanidin der Formel



als Sulfat.

Das Ausgangsmaterial kann wie in Beispiel 1 beschrieben aus 1-(3,4-Dichlorphenyl)-piperazin und Chloracetonitril und nachfolgender Reduktion des

erhaltenen Nitrils mit Lithium-Aluminiumhydrid erhalten werden.

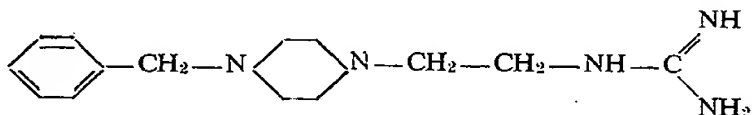
35

## Beispiel 13

15 Eine Mischung von 5 g 2-(4-Benzyl-piperazino)-äthylamin, 3,17 g S-Methyl-isothioharnstoff-sulfat und 5 cm<sup>3</sup> Wasser erhitzt man am Rückflusskühler 4 Stunden zum Sieden, engt das Reaktionsgemisch

unter vermindertem Druck ein und kristallisiert das erhaltene 2-(4-Benzyl-piperazino)-äthyl-guanidin-sulfat aus Äthanol; F. 185-190°. Die freie Verbindung hat die Formel

40



20 Das Ausgangsmaterial erhält man durch Reaktion von 50 g 1-Benzyl-piperazin mit 10,72 g Chloracetonitril analog der in Beispiel 1 beschriebenen Methode.

25 20 g des erhaltenen (4-Benzyl-piperazino)-acetonitrils vom Kp.<sub>0,3</sub> 152-155° reduziert man hierauf in ätherischer Lösung mit 5,28 g Lithium-Aluminium-

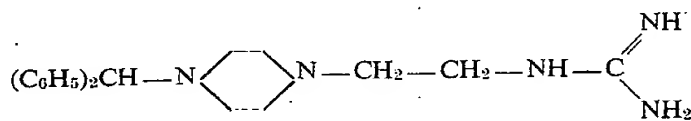
hydrid, zerstört überschüssiges Hydrid mit 6 cm<sup>3</sup> Wasser, 8 cm<sup>3</sup> 20%iger wässriger Natronlauge und 18 cm<sup>3</sup> Wasser, dampft das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab und erhält durch Vakuumdestillation das 2-(4-Benzyl-piperazino)-äthylamin vom Kp.<sub>13</sub> 180-187°.

45

## Beispiel 14

Lässt man auf 3 g 2-(4-Diphenylmethyl-piperazino)-äthylamin 1,41 g S-Methyl-isothioharnstoff-sulfat in Gegenwart von Wasser einwirken und erhitzt

das Gemisch zum Sieden, so erhält man das 2-(4-Diphenylmethyl-piperazino)-äthyl-guanidin der Formel



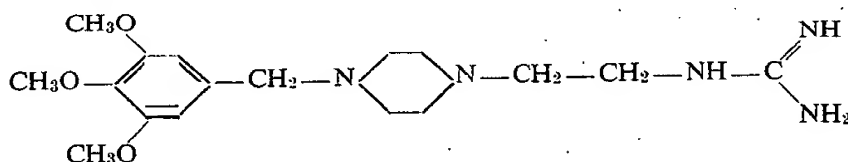
in Form des Sulfats.

Das hierfür verwendete Ausgangsmaterial kann, wie in Beispiel 1 beschrieben, aus 1-Diphenylmethyl-piperazin hergestellt werden.

## Beispiel 15

Eine Mischung von 3 g 2-[4-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-piperazino]-äthylamin, 2 g S-Methyl-isothioharnstoff-sulfat und Wasser ergibt nach Rückfluss-

kochen und Abdampfen des Wassers das 2-[4-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-piperazino]-äthyl-guanidin der Formel



als Sulfat.

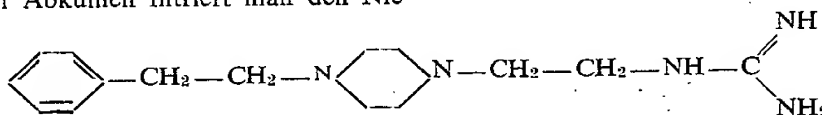
Das Ausgangsmaterial erhält man durch Reaktion von 1-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl)-piperazin mit

Chloracetonitril und Behandlung des erhaltenen Nitrils mit Lithium-Aluminiumhydrid.

## Beispiel 16

Eine Mischung von 5 g 2-(4-β-Phenyläthyl-piperazino)-äthylamin, 2,97 g S-Methyl-isothioharnstoff-sulfat und 5 cm<sup>3</sup> Wasser erhitzt man so lange zum Sieden, bis kein Methylmercaptan mehr entweicht. Nach dem Abkühlen filtriert man den Nie-

derschlag ab und kristallisiert das erhaltene 2-(4-β-Phenyläthyl-piperazino)-äthyl-guanidin-sulfat aus wässrigem Äthanol; F. 266-271°. Die freie Verbindung hat die Formel



Das Ausgangsmaterial erhält man durch Reaktion von 37 g 1-β-Phenyläthyl-piperazin und 7,32 g Chloracetonitril nach den in Beispiel 1 angegebenen Bedingungen.

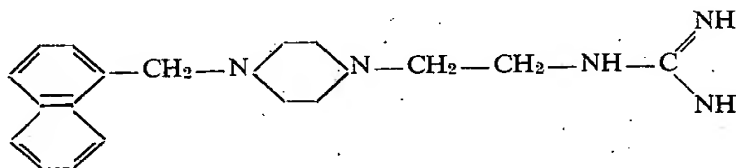
12 g des erhaltenen (4-β-Phenyläthyl-piperazino)-acetonitrils vom Kp.<sub>13</sub> 170-172° löst man in Äther, fügt 2,9 g Lithium-Aluminiumhydrid zu und lässt

6 Stunden rückflusssieden. Hierauf fügt man nacheinander 3 cm<sup>3</sup> Wasser, 2 cm<sup>3</sup> 20%ige wässrige Natronlauge und 10 cm<sup>3</sup> Wasser zu, extrahiert die freie Base und destilliert sie im Vakuum. Man erhält das 2-(4-β-Phenyläthyl-piperazino)-äthylamin vom Kp.<sub>14</sub> 157-159°.

## Beispiel 17

Durch Einwirkung von 1,6 g S-Methyl-isothioharnstoff-sulfat auf 3 g 2-(4-α-Naphthylmethyl-piperazino)-äthylamin in Gegenwart von Wasser erhält man

nach Rückflusssieden und Einengen des Reaktionsgemisches das 2-(4-α-Naphthylmethyl-piperazino)-äthyl-guanidin der Formel



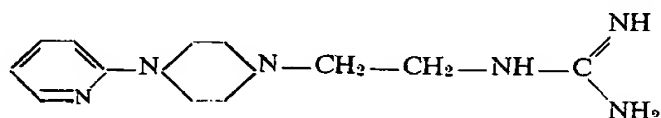
als Sulfat.

Das Ausgangsmaterial wird analog der in Beispiel 1 beschriebenen Methode aus 1-(α-Naphthylmethyl)-piperazin erhalten.

## Beispiel 18

Eine Mischung von 4,17 g 2-[4-Pyridyl-(2)-piperazino]-äthylamin, 2,81 g S-Methyl-isothioharnstoff-sulfat und 5 cm<sup>3</sup> Wasser erhitzt man 4 Stunden am Rückflusskühler zum Sieden, engt das Reaktions-

gemisch unter vermindertem Druck ein und kristallisiert das erhaltene 2-[4-Pyridyl-(2)-piperazino]-äthylguanidin-sulfat aus wässrigem Äthanol; F. 272° (Zersetzung). Die freie Verbindung hat die Formel



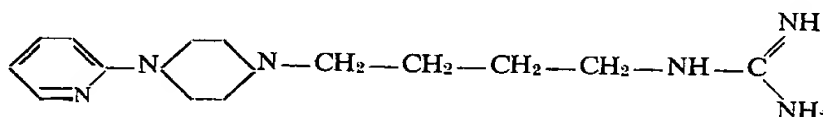
Das eingesetzte Amin erhält man durch Reaktion von 40 g 1-Pyridyl-(2)-piperazin mit 7,47 g Chloracetonitril, worauf man das erhaltene 4-Pyridyl-(2)-piperazino-acetonitril vom Kp.<sub>0,5</sub> 120-122° in ätheri-

scher Lösung mit 5,42 g Lithium-Aluminiumhydrid zum 2-[4-Pyridyl-(2)-piperazino]-äthylamin vom Kp.<sub>0,05</sub> 112-115° reduziert.

## Beispiel 19

Erhitzt man eine Mischung von 5 g 4-[4-Pyridyl-(2)-piperazino]-butylamin, 2,96 g S-Methyl-isothioharnstoff-sulfat und 5 cm<sup>3</sup> Wasser bis zur Beendigung der Methylmercaptanentwicklung, so erhält man

nach Abdampfen des Wassers unter vermindertem Druck das 4-[4-Pyridyl-(2)piperazino]-butyl-guanidin der Formel



als Sulfat, das nach Kristallisation aus wässrigem Äthanol bei 280-283° unter Zersetzung schmilzt.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

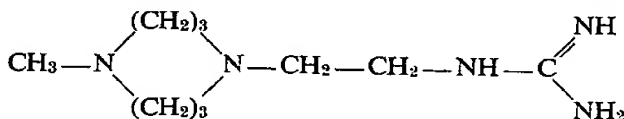
12,24 g γ-Brom-butyronitril und 40 g 1-Pyridyl-(2)-piperazin ergeben in äthanolischer Lösung das γ-4-Pyridyl-(2)-piperazino-butyronitril vom Kp.<sub>1</sub> 141 bis 143°.

14 g des erhaltenen Nitrils löst man in 350 cm<sup>3</sup> Diäthyläther, fügt 3,47 g Lithium-Aluminiumhydrid zu und hält das Gemisch 6 Stunden im Sieden. Hierauf versetzt man mit 4 cm<sup>3</sup> Wasser, 5 cm<sup>3</sup> 20%iger wässriger Natronlauge und 12 cm<sup>3</sup> Wasser, engt ein und isoliert das erhaltene 4-[4-Pyridyl-(2)-piperazino]-butylamin durch Vakuumdestillation. Kp.<sub>0,05</sub> 113-115°.

## Beispiel 20

Eine Mischung von 3 g 2-(5-Methyl-5-aza-heptylenimino)-äthylamin, 2,44 g S-Methyl-isothioharnstoff-sulfat und 5 cm<sup>3</sup> Wasser lässt man 4 Stunden

rückflussskochen und engt darnach bei vermindertem Druck ein. Man erhält 2-(5-Methyl-5-aza-heptylenimino)-äthyl-guanidin der Formel



dessen Sulfat nach dem Umkristallisieren aus Methanol-Diäthyläther bei 198-215° schmilzt.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden:

Zu einer Mischung von 10,01 g 1,2-Trimethylenpyrazolidin und 200 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Aceton fügt man unter Eiskühlung 15 cm<sup>3</sup> Methylbromid zu, lässt einige Stunden bei Raumtemperatur stehen und kühlt das Reaktionsgemisch hierauf auf -12°. Den ausgefallenen kristallinen Niederschlag filtriert man rasch ab, wäscht mit einer kleinen Menge trockenem Aceton nach und erhält nach dem Trocknen das hygroskopische 1-Methyl-1,2-trimethylen-pyrazolidiniumbromid vom F. 264-267°. Die genannte quaternäre Ammoniumverbindung gibt man zu Aluminiumamal-

gam (erhalten aus 4 g Aluminiumspänen) in 80 cm<sup>3</sup> Äther, fügt an teilweise insgesamt 10 cm<sup>3</sup> Wasser unter Eiskühlung zu und lässt das Reaktionsgemisch über Nacht bei 0° stehen. Hierauf versetzt man mit überschüssigem Kaliumhydroxyd, extrahiert mit Äther und erhält nach dem Abdampfen des Lösungsmittels 5-Methyl-5-aza-heptylenimin.

Eine Mischung von 8,5 g des rohen 5-Methyl-5-aza-heptylenimins und 160 cm<sup>3</sup> Toluol fügt man unter Rühren zu einer Mischung von 5,02 g Acetonitril 50 cm<sup>3</sup> Toluol und 15 g Natriumcarbonat, hält das Reaktionsgemisch 6 Stunden im Sieden, filtriert heiß und engt das Filtrat auf ein kleines Volumen ein. Der Rückstand ergibt nach Vakuumdestillation das (5-Methyl-5-aza-heptylenimino)-acetonitril vom Kp.<sub>0,1</sub> 83-85°.

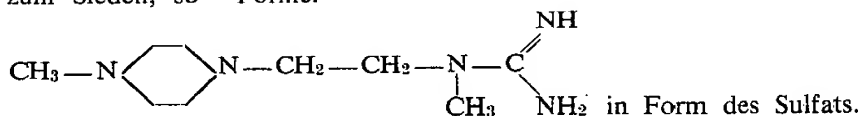
Die Mischung von 5,44 g des erhaltenen Nitrils und 30 cm<sup>3</sup> Diäthyläther fügt man unter Rühren zu einer Suspension von 2 g Lithium-Aluminiumhydrid in 100 cm<sup>3</sup> Äther, lässt das Reaktionsgemisch 6 Stunden am Rückflusskühler sieden und rührt über Nacht weiter. Das Reaktionsgemisch versetzt man hierauf

nacheinander mit 2 cm<sup>3</sup> Wasser, 2,6 cm<sup>3</sup> 20%iger wässriger Natronlauge und 7 cm<sup>3</sup> Wasser, filtriert, engt unter vermindertem Druck ein und destilliert. Dabei geht das erwünschte 2-(5-Methyl-5-äza-heptylenimino)-äthylamin bei 112-117° und 13 mm Hg über.

#### Beispiel 21

Erhitzt man die Mischung von 3 g N-Methyl-β-(4-methyl-piperazino)-äthylamin, 2,64 g S-Methylisothioharnstoff-sulfat und Wasser zum Sieden, so

erhält man nach Abdampfen des Wassers das 1-[2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl]-1-methyl-guanidin der Formel



Das Ausgangsmaterial kann durch Behandlung von 1-Methyl-piperazin mit 2-Bromäthanol, darauffolgender Umsetzung des erhaltenen 2-(4-Methyl-

piperazino)-äthanol mit Thionylchlorid und Reaktion des entstandenen 2-(4-Methyl-piperazino)-äthylchlorids mit Methylamin erhalten werden.

#### Beispiel 22

Eine Mischung von 2,01 g 1-Guanyl-3,5-dimethyl-pyrazol-nitrat und 14,3 g 2-(4-Methyl-piperazino)-äthylamin erhitzt man 2 1/2 Stunden unter Rühren, destilliert hierauf das überschüssige Amin unter vermindertem Druck ab und löst den Rückstand in Wasser. Zur Überführung der Base in das 2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl-guanidin-sulfat lässt man die erhaltene wässrige Lösung durch eine Aus-

tauschersäule mit einem starken Anion-(Sulfat)-austauscherharz, z. B. einem der im USP 2591573 beschriebenen, laufen, engt die Lösung unter vermindertem Druck ein und kristallisiert den Rückstand aus wässrigem Äthanol. Das erhaltene 2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl-guanidin-sulfat ist mit dem nach Beispiel 1 erhaltenen Produkt identisch.

#### Beispiel 23

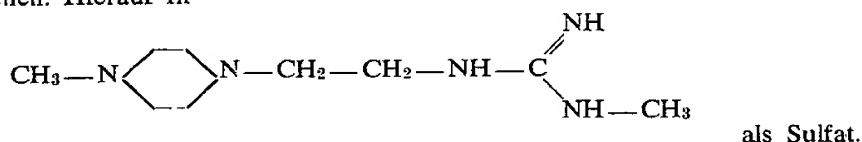
Eine Mischung von 12,6 g 2-(4-Methyl-piperazino)-äthylamin-trihydrochlorid, 3,15 g Cyanamid und 100 cm<sup>3</sup> Äthanol lässt man 6 Stunden rückflusssieden, dampft das Lösungsmittel unter vermindertem

Druck ab und kann die erhaltene Verbindung, wie im vorhergehenden Beispiel angegeben, mit einem Austauscherharz in das 2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl-guanidin-sulfat überführen.

#### Beispiel 24

Zu einer wässrigen Suspension von 10,2 g 1-Methyl-3-nitroso-guanidin fügt man 14,3 g 2-(4-Methyl-piperazino)-äthylamin und lässt das Reaktionsgemisch einige Tage bei Raumtemperatur bis zur Beendigung der Gasentwicklung stehen. Hierauf fil-

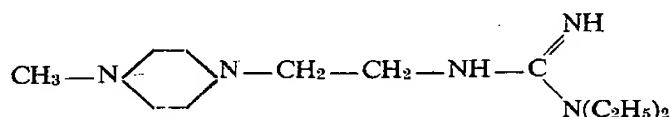
triert man die festen Anteile ab und erhält aus dem eingengten Filtrat durch Ansäuern mit Schwefelsäure und Zusatz von Äthanol das 1-[2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl]-3-methyl-guanidin der Formel



#### Beispiel 25

Eine Mischung von Diäthyl-cyanamid, 13 g 2-(4-Methyl-piperazino)-äthylamin-trihydrochlorid und 5 cm<sup>3</sup> 95%igem Äthanol erhitzt man im verschlossenen Rohr 20 Stunden auf 100°, lässt erkalten, dampft das Lösungsmittel unter vermindertem Druck

ab, entfernt überschüssiges Diäthyl-cyanamid durch Extraktion mit Äther und behandelt den Rückstand mit wässriger Schwefelsäure. Die erhaltene Lösung engt man im Vakuum ein und fällt das 1-[2-(4-Methyl-piperazino)-äthyl]-3-diäthyl-guanidin der Formel

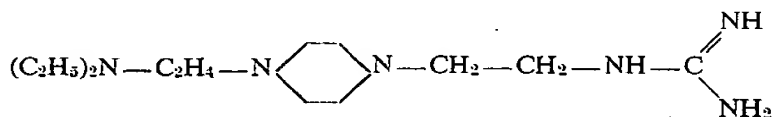


in Form des Sulfats durch Zusatz von Äthanol aus.

## Beispiel 26

Eine Mischung von 5 g 2-(4- $\beta$ -Diäthylamino-äthyl-piperazino)-äthylamin, 3,05 g S-Methyl-isothioharnstoff-sulfat und 5 cm<sup>3</sup> Wasser lässt man 6 Stunden am Rückflusskühler sieden, engt das Reaktions-

gemisch unter vermindertem Druck ein und kristallisiert das erhaltene 2-(4- $\beta$ -Diäthyl-aminoäthyl-piperazino)-äthyl-guanidin-sulfat aus Äthanol-Diäthyläther; F. 208-212°. Die freie Verbindung hat die Formel



Das Ausgangsprodukt kann wie folgt erhalten werden:

Zu einer Mischung von 43 g wasserfreiem Piperazin und 150 cm<sup>3</sup> Äthanol tropft man langsam unter Rühren 67,75 g 2-Diäthylamino-äthylchlorid und rührt nach dem Abklingen der exothermen Reaktion noch 18 Stunden weiter. Nach dem Abkühlen filtriert man festes Material ab, engt das Filtrat im Vakuum weitgehend ein und destilliert das erhaltene 1- $\beta$ -Diäthylamino-äthyl-piperazin unter vermindertem Druck; Kp.<sub>13</sub> 120-126°.

Zu einer Mischung von 8,73 g Chloracetonitril, 100 cm<sup>3</sup> Toluol und 25,4 g wasserfreiem Natriumcarbonat fügt man unter Rühren eine Lösung von 21,4 g 1- $\beta$ -Diäthylaminoäthyl-piperazin in 200 cm<sup>3</sup> Toluol, hält das Reaktionsgemisch 8 Stunden im

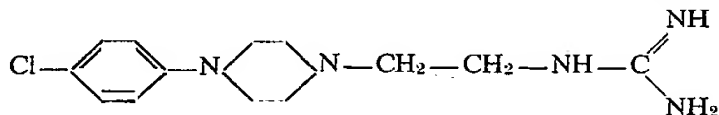
Sieden, filtert heiss, engt das Filtrat unter vermindertem Druck ein und destilliert das erhaltene (4- $\beta$ -Diäthylaminoäthyl-piperazino)-acetonitril; es geht bei 115-116° und 0,5 mm Hg über.

Eine Mischung von 15,4 g des erhaltenen Nitrils und 100 cm<sup>3</sup> Diäthyläther tropft man unter Rühren und Kühlung zu einer Mischung von 3,92 g Lithium-Aluminiumhydrid und 250 cm<sup>3</sup> Diäthyläther. Nach beendeter Zugabe lässt man das Reaktionsgemisch noch über Nacht am Rückflusskühler sieden, kühlt ab und versetzt nacheinander mit 5 cm<sup>3</sup> Wasser, 8 cm<sup>3</sup> 20%iger wässriger Natronlauge und 13 cm<sup>3</sup> Wasser. Nach Filtration und dem Abdampfen der Verdünnungsmittel destilliert man das erhaltene 2-(4- $\beta$ -Diäthylaminoäthyl-piperazino)-äthylamin unter vermindertem Druck; Kp.<sub>0,3</sub> 95-97°.

## Beispiel 27

Eine Mischung von 2,45 g 2-(4-*p*-Chlorphenyl-piperazino)-äthylamin, 1,42 g S-Methyl-isothioharnstoff-sulfat und wässrigem Äthanol erhitzt man 4

Stunden zum Sieden, lässt erkalten, filtriert den Niederschlag ab und kristallisiert das 2-(4-*p*-Chlorphenyl-piperazino)-äthyl-guanidin der Formel



das als Sulfat vorliegt,

aus wässrigem Äthanol, F. 250-265° (Zersetzung).

Das Ausgangsprodukt kann man wie folgt erhalten:

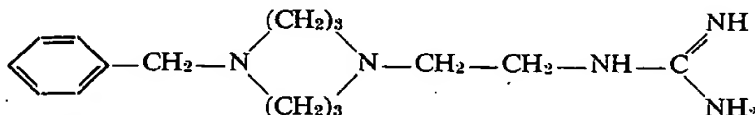
Zu einer Mischung von 10,6 g Chloracetonitril, 300 cm<sup>3</sup> Toluol und 30 g wasserfreiem Natriumcarbonat fügt man unter Rühren eine Lösung von 27,5 g 1-*p*-Chlorphenyl-piperazin in 400 cm<sup>3</sup> Toluol, lässt das Reaktionsgemisch über Nacht sieden, filtriert, engt unter vermindertem Druck ein und kristallisiert das erhaltene (4-*p*-Chlorphenyl-piperazino)-acetonitril aus *n*-Heptan, F. 120-125°.

10 g des erhaltenen Nitrils in 1000 cm<sup>3</sup> Diäthyläther gelöst setzt man langsam unter Rühren und Kühlung einer Mischung von 2,25 g Lithium-Aluminiumhydrid und 500 cm<sup>3</sup> Diäthyläther zu, lässt das Reaktionsgemisch über Nacht sieden und noch 2 1/2 Tage stehen. Hierauf fügt man nacheinander 2,25 cm<sup>3</sup> Wasser, 3 cm<sup>3</sup> 20%ige wässrige Natronlauge und 18 cm<sup>3</sup> Wasser zu, filtriert, engt unter vermindertem Druck ein und destilliert. Das entstandene 2-(4-*p*-Chlorphenyl-piperazino)-äthylamin geht bei 152-158° und 0,3 mm über; es erstarrt nach einiger Zeit.

## Beispiel 28

Das Gemisch von 4,8 g 2-(5-Benzyl-5-aza-heptylenimino)-äthylamin, 2,7 g S-Methyl-isothioharnstoff-sulfat und 5 cm<sup>3</sup> Wasser erhitzt man 4 Stunden

zum Sieden und engt das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck ein. Man erhält 2-(5-Benzyl-5-aza-heptylenimino)-äthyl-guanidin der Formel



als Sulfat, das nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 188-191° schmilzt.

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt erhalten :

Zu 36,2 g 1,5-Diaza-cyclooktan fügt man unter Rühren und Kühlung tropfenweise 40,2 g Benzylchlorid, rührt 24 Stunden weiter, filtriert von Feststoffen ab und engt das Filtrat unter vermindertem Druck ein. Das verbleibende gelbe Öl vereinigt man mit den abfiltrierten festen Anteilen, versetzt mit 40%iger wässriger Natronlauge, extrahiert 3mal mit Diäthyläther, trocknet den Extrakt über Natriumsulfat und destilliert nach dem Abdampfen des Extraktionsmittels das erhaltene 1-Benzyl-1,5-diaza-cyclooktan im Vakuum ; Kp<sub>0,25</sub> 97-100°.

20,4 g der erhaltenen Verbindung in 200 cm<sup>3</sup> Toluol gelöst fügt man tropfenweise zu einer gut gerührten Mischung von 7,55 g Chloracetonitril, 22 g wasserfreiem Natriumcarbonat und 100 cm<sup>3</sup> Toluol, erhitzt 8 Stunden zum Sieden und rührt noch über Nacht weiter. Den festen Rückstand filtriert man ab, wäscht mit heissem Toluol nach, dampft die vereinigten Filtrate weitgehend ein und destilliert

das verbleibende braune Öl im Vakuum. Man erhält das schwach gelbe (5-Benzyl-5-aza-heptylenimino)-acetonitril vom Kp<sub>0,25</sub> 147-149°.

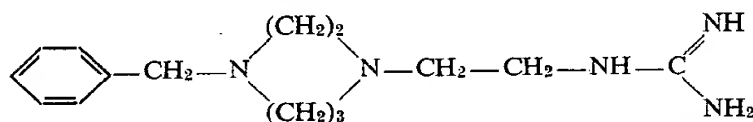
11 g des so hergestellten Nitrils in 100 cm<sup>3</sup> Diäthyläther gelöst fügt man tropfenweise unter Rühren zu einer in einem Eisbad gekühlten Mischung von 2,81 g Lithium-Aluminiumhydrid und Diäthyläther, lässt noch über Nacht sieden und zerstört überschüssiges Lithium-Aluminiumhydrid durch Zusatz von 3 cm<sup>3</sup> Wasser, 5 cm<sup>3</sup> 20%iger wässriger Natronlauge und 10 cm<sup>3</sup> Wasser. Feste Anteile filtriert man ab, wäscht mit Diäthyläther nach, trocknet das Filtrat über Natriumsulfat, engt ein und destilliert das erwünschte 2-(5-Benzyl-5-azaheptylenimino)-äthylamin im Vakuum ; Kp<sub>0,3</sub> 134-137°.

In analoger Weise können auch 2-(5-Phenyl-5-aza-heptylenimino)-äthyl-guanidin, 2-(5-*p*-Methoxyphenyl-5-aza-heptylenimino)-äthyl-guanidin, 2-(5-*p*-Methylphenyl-5-aza-heptylenimino)-äthyl-guanidin oder 3-(5-Phenyl-5-aza-heptylenimino)-propyl-guanidin, speziell deren Sulfate, hergestellt werden.

#### Beispiel 29

Eine Mischung von 5 g 2-(4-Benzyl-4-aza-hexylenimino)-äthylamin, 2,97 g S-Methyl-isothioharnstoff-sulfat und 5 cm<sup>3</sup> Wasser hält man 4 Stunden im Sieden und lässt über Nacht stehen. Das erstarrte

Reaktionsprodukt kristallisiert man aus Äthanol-Diäthyläther, trocknet bei 70° im Hochvakuum und erhält das 2-(4-Benzyl-4-aza-hexylenimino)-äthyl-guanidin der Formel



als Sulfat vom F. 205-207°.

Das Ausgangsprodukt kann analog den vorbeschriebenen Verfahren erhalten werden. Das 1-Benzyl-1,4-diaza-cycloheptan siedet bei 91-101° und 0,3 mm Hg, das nach Reaktion mit Chloracetonitril erhaltene (4-Benzyl-4-aza-hexylenimino)-acetonitril bei 156-158° und 1,2 mm Hg und das daraus nach

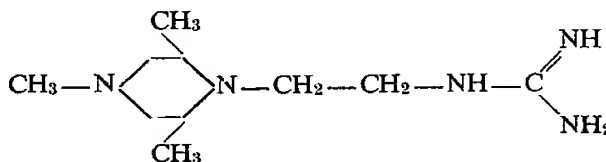
Reduktion erhaltene 2-(4-Benzyl-4-aza-hexylenimino)-äthylamin bei 125-126° und 0,3 mm Hg.

Dementsprechend kann auch das 2-(4-Phenyl-4-aza-hexylenimino)-äthyl-guanidin-sulfat oder das 2-[4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-4-aza-hexylenimino]-äthyl-guanidin-sulfat erhalten werden.

#### Beispiel 30

Eine Mischung von 4 g 2-(4-Methyl-2,6-cis-dimethyl-piperazino)-äthylamin, 3,25 g S-Methyl-isothioharnstoff-sulfat und 5 cm<sup>3</sup> Wasser erhitzt man 4

Stunden zum Sieden und engt das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck ein. Man erhält das 2-(4-Methyl-2,6-cis-dimethyl-piperazino)-äthyl-guanidin der Formel



als Sulfat, das nach dem Umkristallisieren aus Äthanol-Diäthyläther bei 225-231° unter Zersetzung schmilzt. Das Ausgangsprodukt stellt man wie folgt her :

Eine Mischung von 85,5 g 2,6-bis-Dimethyl-piperazin und 40 g Ameisensäuremethylester erhitzt man 5 Stunden auf 85°, engt das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck ein und destilliert das

erhaltene 1-Formyl-3,5-cis-dimethyl-piperazin ; Kp<sub>0,3</sub> 112-115°.

Zu einer Mischung von 5,7 g Lithium-Aluminiumhydrid und 400 cm<sup>3</sup> Diäthyläther fügt man 14 g des in 50 cm<sup>3</sup> Diäthyläther gelösten 1-Formyl-piperazins unter Rühren und Eiskühlung zu, rührt noch 2 Stunden weiter und zerstört das überschüssige Reduktionsmittel durch Zusatz von 10 cm<sup>3</sup> Wasser,

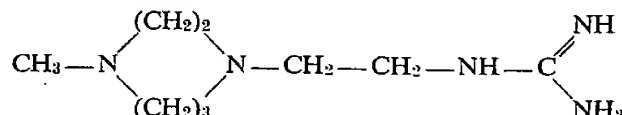
5 cm<sup>3</sup> 20%iger wässriger Natronlauge und 15 cm<sup>3</sup> Wasser. Die abgetrennte organische Phase engt man weitgehend ein und destilliert das gebildete 1-Methyl-3,5-cis-dimethyl-piperazin im Vakuum; Kp<sub>0,5</sub> 114 bis 116°. Dieses überführt man, wie in den vorher-

gehenden Beispielen gezeigt wurde, in das (4-Methyl-2,6-cis-dimethyl-piperazino)-acetonitril vom Kp<sub>13</sub> 125-126°, das durch Reduktion in das erwünschte 2-(4-Methyl-2,6-cis-dimethyl-piperazino)-äthylamin vom Kp<sub>13</sub> 102-103° übergeführt werden kann.

### Beispiel 31

Eine Mischung von 5 g 2-(4-Methyl-4-aza-hexylenimino)-äthylamin, 4,42 g S-Methyl-isothioharnstoff-sulfat und 5 cm<sup>3</sup> Wasser lässt man 4 Stunden

sieden und dampft das Wasser unter vermindertem Druck ab. Man erhält das 2-(4-Methyl-4-aza-hexylenimino)-äthyl-guanidin der Formel

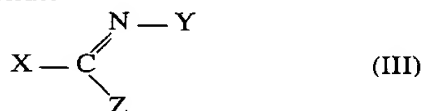


als Sulfat, das nach dem Umkristallisieren aus wässrigem Äthanol bei 137-140° schmilzt.

Das Ausgangsmaterial erhält man durch Reaktion von 18 g 1-Methyl-1,4-diaza-cycloheptan mit 11,91 g Chloracetonitril in Gegenwart von 33 g wasserfreiem Natriumcarbonat und darauffolgender Reduktion von 8,6 g des erhaltenen Nitrils vom Kp<sub>0,2</sub> 68-72° mit 3,2 g Lithium-Aluminiumhydrid. Das erwünschte 2-(4-Methyl-4-aza-hexylenimino)-äthylamin siedet bei 104° und 13 mm Hg.

### PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von neuen, gegebenenfalls im Azaalkyleniminoring weiter substituierten (N-R-Azaalkylenimino-alkyl)-guanidinen, in denen der Azaalkyleniminorest 3-8 Kohlenstoffatome als Ringglieder enthält, R für einen unsubstituierten oder substituierten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen, alicyclischen, alicyclisch-aliphatischen, aromatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest, heterocyclischen oder heterocyclisch-aliphatischen Rest oder Acylrest steht, und der Alkylrest die Guanidino- von der Iminogruppe durch 2-7 Kohlenstoffatome trennt, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechende primäre oder sekundäre N-R-Azaalkylenimino-alkylamine oder Salze davon, mit Verbindungen der Formel



oder deren Salzen, umgesetzt, worin X einen Alkylmercapto-, Alkoxy- oder einen 1-Pyrazolrest bedeutet, N-Y für eine Iminogruppe steht oder X und Y zusammen mit der CN-Doppelbindung eine CN-Dreifachbindung bilden und Z eine unsubstituierte oder gegebenenfalls durch aliphatische Kohlenwasserstoffreste substituierte Aminogruppe bedeutet.

### UNTERANSPRÜCHE

1. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man als Verbindungen der Formel III S-Niederalkyl-isothioharnstoffe oder deren Säureadditionssalze verwendet.

2. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man als Verbindungen der Formel III O-Niederalkyl-isoharnstoffe oder deren Säureadditionssalze verwendet.

3. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man als Verbindungen der Formel III Cyanamide oder deren Säureadditionssalze verwendet.

4. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man als Verbindungen der Formel III 1-Guanylpirazole oder deren Säureadditionssalze verwendet.

5. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man S-Methylisothioharnstoff-sulfat verwendet.

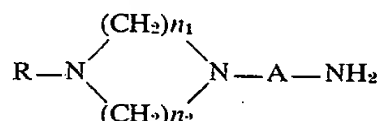
6. Verfahren nach Patentanspruch und nach den Unteransprüchen 1-5, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Salze in die freien Verbindungen überführt.

7. Verfahren nach Patentanspruch und nach den Unteransprüchen 1-5, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene freie Verbindungen in Salze überführt.

8. Verfahren nach Patentanspruch und nach den Unteransprüchen 1-7, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechende (N-R-Azaalkylenimino)-alkylamine, worin der Azaalkyleniminorest 4-6 Ringkohlenstoffatome enthält oder deren Salze als Ausgangsstoffe verwendet.

9. Verfahren nach Patentanspruch und nach den Unteransprüchen 1-7, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechende (N-R-Azaalkylenimino)-alkylamine, worin der Azaalkyleniminorest 4-6 Ringkohlenstoffatome und der Alkylrest 2-3 Kohlenstoffatome enthalten, oder deren Salze als Ausgangsstoffe verwendet.

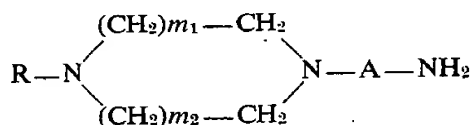
10. Verfahren nach Patentanspruch und nach den Unteransprüchen 1-7, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel





oder ihre Salze als Ausgangsstoffe verwendet, worin R für Alkyl mit 1-7 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 5 oder 6 Ringkohlenstoffatomen, Cycloalkyl-niederalkyl mit 5-6 Ring- und 1-4 Kettenkohlenstoffatomen oder für einen mono- oder bicyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffrest steht, der auch substituiert sein kann durch Alkyl, Alkoxy, Alkylendioxy und/oder Dialkylamino, worin die Alkylreste 1-4 Kohlenstoffatome enthalten, und/oder durch Halogen mit einem Atomgewicht unter 80 und/oder Halogen-niederalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, jedes der Symbole  $n_1$  und  $n_2$  die Zahlen 2, 3 oder 4 bedeutet, wobei die Summe  $n_1 + n_2$  eine der Zahlen 4, 5 oder 6 ergibt und A für einen Alkylrest mit 2-3 Kohlenstoffatomen steht, der die Aminogruppe vom Aza-alkyleniminorest durch mindestens 2 Kohlenstoffatome trennt.

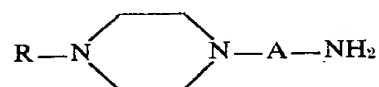
11. Verfahren nach Patentanspruch und den Unteransprüchen 1-7, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel



oder ihre Salze als Ausgangsstoffe verwendet, worin R für Alkyl mit 1-7 Kohlenstoffatomen oder für Phenyl steht, das auch substituiert sein kann durch Alkyl, Alkoxy, Alkylendioxy und/oder Dialkyl-

amino, worin die Alkylreste 1-4 Kohlenstoffatome enthalten, und/oder durch Fluor, Chlor oder Brom und/oder durch Halogen-niederalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen,  $m_1$  und  $m_2$  für die Zahlen 1 oder 2 stehen und A 1,2-Äthylen, 1,2-, 2,3- oder 1,3-Propylen bedeutet.

12. Verfahren nach Patentanspruch und nach den Unteransprüchen 1-7, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel



oder ihre Salze als Ausgangsstoffe verwendet, worin R für Alkyl mit 1-7 Kohlenstoffatomen oder für Phenyl steht, das auch substituiert sein kann durch Alkyl, Alkoxy, Alkylendioxy und/oder Dialkylamino, worin die Alkylreste 1-4 Kohlenstoffatome enthalten, und/oder durch Fluor, Chlor oder Brom und/oder durch Halogen-niederalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, und A 1,2-Äthylen, 1,2-, 2,3- oder 1,3-Propylen bedeutet.

13. Verfahren nach Patentanspruch und Unteransprüchen 1-7, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-(4-Methyl-piperazino)-äthylamin als Ausgangsstoff verwendet.

CIBA Aktiengesellschaft

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**